

Glutathion-Transferasen und Krankheit

Bodo Kuklinski

Einleitung

Xenobiotika werden in der Phase I-Reaktion durch Oxidation, Reduktion oder Hydroxylierung über die Cytochrom-Mischoxidasen metabolisiert. Dabei entstehen häufig hochtoxische, radikalische, elektrophile Metabolite wie Epoxide (Giftung).

In der Phase II-Reaktion werden über Acetylierung, Sulfatierung sowie Konjugation an Aminosäuren, Glucuronsäure und Glutathion die Metabolite gebunden und ausgeschieden.

1993 empfahl ein WHO-Expertengremium im "Internationale Programm on Chemical Safety (IPCS)", bei Chemikalien-Sensitiven den Genpolymorphismus zu untersuchen (1). Als Suszeptibilitätsmarker wurden anerkannt:

aus der Phase I: Aryl-Hydrocarbon-Hydroxylase (CYP1A1, 2E1)
Debrisoquin-4-Hydroxylase CYP2D6

aus der Phase II: Glutathiontransferasen (GST) μ , π , Theta (M1, Pi, T1)
N-Acetyltransferase (NAT-2)

Die Orientierung auf diese Enzyme erfolgte aus folgenden Gründen:

CYP1A1 weist Varianten auf, die leicht induzierbar und mit hoher Aktivität metabolisieren. Da ohnehin zahlreiche Xenobiotika wie chlororganische Substanzen oder polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe diese Cytochrom-Mischoxidasen aktivieren, entstehen durch die Giftung endogen hochtoxische Metabolite.

GSH-abhängige Enzyme der Phase II spielen eine zentrale Rolle, da bei deren Ausfall ein Stau an elektrophilen Metaboliten auftritt. Diese verbrauchen und oxidieren das nukleophile GSH. Gravierende intrazelluläre Redoxstörungen, Hemmung der GSH - de novo - und Proteinsynthese sind die Folgen. Klinisch sind Multiorganerkrankungen, Immuninsuffizienz und vor allem ein Zusammenbruch der Detoxifikationsfähigkeit vorprogrammiert. Das restliche, funktionsfähige GSH wird ja zur Aufrechterhaltung vital-biochemischer Abläufe benötigt, um das Überleben zu sichern.

Der Beginn, die Schwere der Symptome und die Anzahl der Organerkrankungen hängen davon ab, je aktiver Phase I-Enzyme sind und je mehr insuffiziente Enzym-polymorphismen der Phase II vorliegen.

Langsame Metabolisierer sind durch chronische Xenobiotika-Belastungen gefährdet. Schnelle Metabolisierer sind dagegen bei akuten Intoxikationen benachteiligt. Gerade für juristische Auseinandersetzungen um toxische Einflüsse von Gewerbetägigen spielt die Beachtung der interindividuell differierenden Suszeptibilität eine wichtige Rolle. Den oft gehörten Argumenten

"dann müßten alle krank geworden sein"

"dann müßten alle gleiche Symptome entwickelt haben"

"nur bei genügend langer und genügend hoher Konzentration sind Schäden möglich"

"eine Grenzwertüberschreitung lag nicht vor"

wird damit auf naturwissenschaftlicher Ebene die Argumentationsbasis entzogen. Aus ärztlichen Erfahrungen war schon immer bekannt, daß bestimmte Personen hochempfindlich auf geringste Xenobiotikaexpositionen pathologisch reagierten (Formaldehyd, Ethanol, Lösemittel usw.).

In der vorliegenden Untersuchung präsentieren wir Parameter des Glutathionmetabolismus, die seit 1997 erhoben wurden.

Patientengut und Untersuchungsmethoden

Bei 365 Patienten wurden Analysen des Detoxifikationssystems durchgeführt. Der Frauenanteil betrug $n = 162$ (44,4 %) mit einem Durchschnittsalter von $42,6 \pm 7,8$ Jahren, das der Männer $n = 203$ (55,6 %) mit einem durchschnittlichen Alter von $45,2 \pm 10,6$ Jahren. Es handelte sich überwiegend um im Berufsleben stehende Menschen, die wegen chronischer unklarer Beschwerden die Umweltambulanz aufsuchten.

Folgende Parameter wurden bestimmt (Tabelle 1):

Tabelle 1: Analytierte Detoxifikationsparameter

| Parameter | n | Methode | Referenzbereich |
|-----------|---|---------|-----------------|
|-----------|---|---------|-----------------|

| | | | |
|--|-----|------|--|
| Gesamt-Glutathion (GSH), reduziert | 269 | (21) | 5,5 - 9,1 µmol/l |
| oxidiertes GSH oxid./red. GSH | 38 | (21) | < 0,48 |
| GSH-Peroxidase | 245 | (23) | 4 - 8 µg/ml |
| Cu/Zn-Superoxiddismutase | 230 | (22) | 160 - 240 U/ml |
| intrazelluläres Glutathion in CD3-T-Zellen NK-Zellen CD14-Monocyten | 35 | (21) | 190 - 300 Flmean 226 - 360 Flmean 449 - 570 Flmean |
| Glutathion-S-Transferasen- Konzentration | | (24) | |
| α | 92 | | 2,1 - 12,5 ng/ml |
| μ | 92 | | 0,65 - 1,3 U/ml |
| π | 328 | | 100 - 225 ng/ml |
| Kryptopyrrol im Urin | 65 | (26) | < 15 µg/dl |
| Genanalysen | 249 | (25) | |
| CYP1A1 | 29 | | |
| CYP2D6 | 2 | | |
| CYP2E1 | 1 | | |
| GST M1 | 138 | | |
| GST T1 | 60 | | |
| GST Pi | 1 | | |
| NAT-2 | 18 | | |

Da die Methoden im Untersuchungszeitraum sukzessiv eingeführt wurden, konnten nicht alle Parameter bei allen Patienten bestimmt werden. Dies betrifft insbesondere die Immunoassays und Genanalysen der Glutathion-S-Transferasen. Letztere wurden auch unter dem Blickwinkel wahrscheinlichster Xenobiotikabelastung und deren Entgiftungsrouten ausgewählt. Das oxidierte und intrazelluläre Glutathion wurde bei klinisch schweren Verläufen, Immunstörungen und Multiallergien zur Analyse angesetzt.

Resultate:

Die prozentuale Verteilung der Glutathion- und Enzymparameter gegenüber den Referenzbereichen ist in Tabelle 2 angeführt.

Tabelle 2: Prozentuale Verteilung der Meßwerte gegenüber den Referenzwerten.

GSH = Glutathion, GPx = Glutathionperoxidase, SOD = Superoxiddismutase, ox./red. GSH = Relation oxidiertes zu reduziertem. GSH, iz. GSH = intrazelluläres GSH, GST = Glutathion-S-Transferasen, KP = Kryptopyrrol

| | GSH | ox./red. GSH | iz. GSH | SOD | GSH- Px | GST α | μ | π | KP |
|----------------------------|------------|-------------------------|--------------------|------------|--------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------|
| n | 269 | 38 | 35 | 230 | 245 | 92 | 92 | 28 | 65 |
| erhöht | 10,0 | 39,5 | - | 28,7 | 18,8 | 2,2 | 3,3 | 46,4 | 45 |
| erniedrigt | 77,0 | - | 46,6 | 17,8 | 46,8 | 36,4 | 58,2 | 42,5 | - |
| im Referenz- bereich | 13,0 | 60,5 | 51,4 | 53,5 | 34,4 | 61,4 | 38,5 | 11,1 | 20 |

Das gesamte reduzierte Glutathion fand sich bei 77,0 % erniedrigt. Bei einer kleineren Patientenzahl von n = 38 lag die Relation oxidiertes/reduziertes GSH bei über einem Drittel zu hoch. Knapp die Hälfte von 35 Analysen ergab in den T- und NK-Zellen sowie den Monocyten erniedrigte GSH-Werte. Die SOD-Konzentrationen fanden sich bei einem Viertel der Patienten erhöht, bei knapp einem Fünftel erniedrigt. Der GSH-Px-Spiegel war bei knapp der Hälfte der Untersuchten erniedrigt. Fast die Hälfte der Patienten zeigten über dem Referenzbereich liegende Kryptopyrrolwerte im Urin.

Immunoassay-Bestimmungen der GSH-S-Transferasen ergaben folgende Verteilungen:

Die π -Transferasen fanden sich bei 42,5 % der Patienten erniedrigt, bei 46,4 % erhöht. Ab Mitte 1998 konnten bei 92 Patienten alle drei GSH-S-Transferasen geschlossen bestimmt werden. Folgende Verteilungsmuster traten auf (Tabelle 3):

Tabelle 3: Konzentrationsverteilungen der GST α -, μ -, π -Konzentrationen

| GST-Konzentrationen | | | | | | | |
|----------------------------|----------------|------|------|-------------|------|------|--|
| | GST erniedrigt | | | erhöhte GST | | | gleichzeitig erniedrigt und erhöht gefundene GST |
| | eine | zwei | drei | eine | zwei | drei | |
| | 39 | 17 | 10 | 23 | 8 | 0 | 33 |
| Σ | 66 | | | 31 | | | 33 |

Lag die GST- μ -Konzentration bei ca. einem Zehntel des unteren Referenzwertes, z. B. < 0,06 U/ml, wurden Genanalysen der GST μ (M1) veranlaßt. Von 43 Analysen fanden sich mit einer Ausnahme Gendeletionen der GST M1 mit dem Alleltyp 0/0. Dies entsprach einer Häufigkeit von 97,7 %. Die GST α lag bei 37 Patienten (40,2 %) unterhalb des unteren Referenzbereiches.

Die Genanalysen-Resultate zeigt Tabelle 4:

Tabelle 4: Anteile der Gendeletionen bzw. des Alleltyps der Phase I und II

| Phase I | | | | | | | | Phase II | | | | |
|---------|--------|---|---|--------|-------------------|-------------------|-------|------------|------|------|-------|--|
| | CYP1A1 | | | CYP2D6 | | CYP2E1 | | | M1 | T1 | NAT-2 | |
| n | 29 | | | 2 | | 1 | | | 138 | 60 | 18 | |
| Allele | A | B | C | PM | IM ^X) | EM ^X) | c1/c2 | Deletionen | | slow | fast | |
| n | 22 | 7 | 0 | | 1 | 1 | 1 | 80 | 19 | 15 | 3 | |
| % | | | | | | | | 58 | 31,7 | | | |

IM^X = intermediate Metabolizer

EM^X = extensive Metabolizer

In der Phase I-Genanalytik überwogen bei den CYP1A1-Genen der Wildtyp und der heterozygote Polymorphismus. Vom homozygoten überaktiven, leicht stimulierbaren Typ ließ sich kein Gen nachweisen. Letztere gehen mit einer sehr schnellen Gifting einher.

Im Typ CYP2D6 fand sich je ein mittel(IM-)- und ein sehr schneller Metabolisierer (EM).

Die C1/C2-Allele des CYP2E1 signalisieren eine mittelschnelle Detoxifikation, z. B. gegenüber Vinylchlorid. 55 % der Population sind mit den Allelen C1/C1 langsame Entgifter. Bei den 138 analysierten GST-M1 fanden sich zu 58 % Gendeletionen mit 0/0-Allelen. Unter den restlichen 58 Patienten ließ sich nur einmal der Alleltyp A/B als Hinweis auf eine sehr schnelle Phase II-Detoxifikation nachweisen. Es handelte sich um eine Frau aus dem südlichen Europa mit einer Panmyelophthase. Ein Drittel der GST-T1-Analysen bestanden aus Gendeletionen, zwei Drittel gehörten dem Wildtyp an. Von 18 NAT-2-Resultaten gehörten drei Patienten zum Wildtyp mit schneller Metabolisierung, 15 Patienten wiesen eine Slow-Azetylierung auf.

Mehrfach-Genanalysen erfolgten bei 76 Personen, bei

n = 57 : 2 Gene

n = 12 : 3 Gene

n = 5 : 4 Gene

n = 2 : 5 Gene

Bei sieben Personen fanden sich Deletionen der M1- und T1-GST. Von n = 76 wären dies 9,3 %, die Dunkelziffer dürfte höher sein.

Anlaß der genetischen Analysen waren niedrige GST- α -, - μ - oder - π -Konzentrationen.

Acht Personen mit überstandener akuter Pankreatitis zeigten eine Deletion der M1-GST, ebenso alle fünf Frauen mit Mamma-Carcinom. Drei Patienten mit Multipler Sklerose, acht mit "Morbus Parkinson" und sechs mit amyotropher Lateralsklerose wiesen M1- und/oder T1-Deletionen auf. Nach durchgeführten Szintigrafien der dopaminergen D2-Rezeptoren bei den Parkinson-Patienten mußte die Diagnose toxisches Parkinson-Syndrom gestellt werden (18). Von fünf Patienten mit Sarkoidose (Haut, Lunge, ZNS) wiesen alle ein Fehlen der GST M1 sowie erniedrigte GST π auf.

Die gravierendsten Gesundheitsstörungen fanden sich bei Patienten mit Doppeldeletionen der GST M1, -T1 und erniedrigter Pi, in extremer Ausprägung bei zusätzlicher Kryptopyrrolurie. Es handelte sich um schwere MCS, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Parkinson-Syndrom und rasche progrediente amyotrophe Lateralsklerose.

Diskussion der Ergebnisse

Der untersuchte Patientenpool umfaßte Personen mit Multiorganerkrankungen einschließlich Chemikaliensensitivität, bei denen bisherige Diagnostikmaßnahmen zur Ursachenklärung überwiegend frustan verlaufen waren. Die durchgeführten Analysen trugen finanziell die Patienten selbst. Folglich bleiben die Aussagen dieser Studie begrenzt, da die pekuniäre Limitierung keine komplexe Untersuchung aller Suszeptibilitätsparameter bei allen Patienten entsprechend der IPCS-Empfehlungen erlaubte. Außerdem waren auch aus diesen Gründen Analysen gesunder Kontrollpersonen nicht möglich.

Wir orientierten uns auf den Glutathionkomplex, die GST μ (M1), Theta (T1), α und π , da diese im intrazellulären Stoffwechsel und die Detoxifikation gleichermaßen eingebunden sind.

Die GST detoxifizieren Biocide, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Ethylenglykole, PCB, Aflatoxine und andere Xenobiotika. Bei Menschen sind vier große Familien mit sich überlappenden Funktionen nachweisbar. Es handelt sich um die GST α , μ , π und Theta mit ihren Untergruppen. Gendeletionen sind bei der μ - (M1)- und Theta-(T1)-GST möglich. Die π - und α -GST kommen bei allen Menschen vor, allerdings in unterschiedlichen Aktivitäts-Polymorphismen. In der kaukasischen Rasse, zu der auch unsere Population gehört, weisen diese GST einen Polymorphismus auf. Die α -GST findet sich bei fast 100 % der Population, Deletionen treten nur selten auf. Die μ (M1)-Form fehlt bei 50 %, die Theta-Form bei 25 % und die π -Form ist bei 16 % schwach aktiv (2, 3, 4). Hieraus folgt, daß mindestens drei Viertel der Deutschen Defizite in der Phase II-Reaktion aufweisen. Sie stellen die Normalität in diesem Genpolymorphismus dar. Anders gesagt, drei Viertel unserer Population haben ein höheres Risiko, bei chronischen Chemikalienexpositionen zu erkranken.

In unserem Patientengut war die M1-Gendeletion mit 58 % überdurchschnittlich häufig vertreten, die T1-Deletion entsprach mit 31,7 % etwa der Normalverteilung. Eine Genanalyse der Pi-Form war bisher nicht möglich. Aufgrund von vergleichenden Konzentrationsmessungen und Genanalysen der GST M1 sahen wir die Übereinstimmung pathologisch erniedrigter M1-Werte mit Gendeletionen der M1-Form. Wenn dies auch auf die π -Form übertragbar ist, wäre die GST-Pi bei 42,5 % im Krankengut eine weitere defizitäre Transferase, da diese in der Population nur zu 16 bis 20 % eine schwache Aktivität aufweist (4).

Von 76 Mehrfach-Genanalysen - leider nicht in vollem Spektrum - fanden sich bei 7 Patienten Null-Genotypen der GST M1 und T1, dies wären ca. 9 %. Da bei ihnen zusätzlich auch die GST Pi und α erniedrigt waren, sind drei- bis vierfache Enzymdefizite nicht ausschließbar. Extrapoliert scheint die Dunkelziffer an Mehrfach-Gendeletionen im Krankengut von Chemikaliensensitiven sehr hoch zu sein (Effekt der negativen Auslese). MCS-Personen sollten daher möglichst alle GST (α , μ , Theta und π) analysieren lassen.

Die anfängliche Orientierung auf CYP-Analysen reduzierten wir, da die Genvariante C der CYP1A1 als leicht induzierbares Allel sehr selten ist. Für Begutachtungen Xenobiotika-induzierter Erkrankungen ist sie jedoch essentiell.

Biochemische Auswirkungen

Zahlreiche Xenobiotika aktivieren die Cytochrom-Mischoxidasen (CYP-Gene) in der Phase I. Steht dieser Situation ein defizitäres GST-System gegenüber, ähnelt die Situation bildhaft einem dicklumigen giftführenden Schlauch, dem ein dünnlumiger angeschlossen ist. Bei entsprechender Chronizität ist ein oxidativer Streß vorprogrammiert, der zu Zellalterung, -funktionseinschränkungen, Aktivierung von nuklearen Faktoren, z. B. NF κ B mit all seinen Konsequenzen für eine Kanzerogenese führt. Das Krebsrisiko ist ohnehin bei GST-Deletionen erhöht (7, 8, 9, 10).

Chronisch oxidativer Streß führt zu verstärkter Bildung toxischer Sauerstoffradikale. Ein indirekter Hinweis hierauf können die kompensatorisch erhöhten SOD- und GSH-Px-Konzentrationen sein. In unserem Krankengut fand sie sich bei fast einem Viertel der Patienten. Die Dismutation von Superoxid bildet jedoch Wasserstoffperoxid, das nur durch Glutathionperoxidase oder Catalase zu Wasser reduziert werden kann. Selenmangel und/oder Schwermetallbelastungen hemmen diese Enzymaktivitäten. H₂O₂ hemmt jedoch Glutathionperoxidasen (6), ebenso wie Pentachlorphenol noch vorhandene Glutathion-S-Transferasen (5). Eine PCP-Belastung wird um so stärkere klinische Auswirkungen zeigen, je mehr Gendeletionen vorliegen, je größer die Totalbelastung des Organismus mit Schadstoffen einschließlich Schwermetallen ist und je ausgeprägter die Defizite an Selen, Zink und anderen antioxidativen Mikronährstoffen sind. Anders gesagt, je mehr Deletionen der GST-Gene vorliegen, um so geringere PCP-Konzentrationen reichen zur Auslösung neuro- und immuntoxischer Wirkungen aus. Diese Zusammenhänge unterstreichen, daß ein Beharren auf Grenz- und Richtwerten wissenschaftlich nicht haltbar ist. Kommen weitere Xenobiotika als Belastungen hinzu, wie PCB, Styrole, Schwermetalle, Ethylenglykole etc. ist der Zusammenbruch der Detoxifikation vorprogrammiert. Ein verhängnisvoller circulus vitiosus schaukelt sich auf.

Glutathion (GSH) ist bei GST-Deletionen enorm belastet. Als wichtigste intrazelluläre Redox-Substanz ist es für die Aufrechterhaltung des Thiol (SH-)-Status verantwortlich. Mit seinem Redox-Potential von - 230 mV reduziert es Vitamine, Protein- und gemischte Disulfide. Intrazellulär liegt es überwiegend in reduzierter Form vor. Sein Verhältnis zum oxidierten beträgt nach Ohlenschläger 400 : 1. GSH dient weiter als Substrat für die Selenenzyme Glutathionperoxidase GPx und die Phospholipid-Hydroperoxid-GPx. Diese Enzyme reduzieren H₂O₂ und Hydroperoxide (R-OOH)

von Lipiden, Nukleinsäuren und DNA (19). Seine dritte Funktion ist die des Konjugators für die GST. Konjugiertes GSH und oxidiertes GSH (GSSG) konkurrieren kompetitiv um die Zellausschleusung. Außerdem können Glutathionkonjugate an der Bindungs-stelle für GSSG im aktiven Zentrum der Glutathionreduktase binden. Bei 40 % der Analysen fand sich eine erhöhte Relation oxidiertes/reduziertes GSH.

Hohe Xenobiotikabelastungen haben einen Rückstau oxidierten GSSG zur Folge. Dieses wirkt toxisch, supprimiert Zellfunktionen und blockiert die intrazelluläre Aminosäureaufnahme zur Neusynthese. Ähnlich wirken GST-Deletionen. Der hohe Anfall elektrophiler (elektronenraffender) Metabolite oxidiert Glutathion. Seine Rückreduktion erhöht den Vitamin B2- und Niacinbedarf, seine Neusynthese erfordert optimale Methionin-, Glycin-, Magnesium-, Vitamin B6- und Folsäurezufuhren in Quantitäten, die heute kaum mehr durch eine Mischkost gedeckt werden können.

Drei Viertel unserer Patienten wiesen eine GSH-Verarmung und fast 50 % intrazelluläre GSH-Defizite auf. Sinken intrazellulär Glutathionspiegel auf 30 %, droht der Zelltod. Es ist ableitbar, daß kurz oberhalb dieser Grenze der Organismus die "Notbremse" zieht. Er benötigt das noch vorhandene GSH zur Aufrechterhaltung lebenswichtiger biochemischer Abläufe. Er kann sich den Luxus auch für geringste Detoxifikationen nicht mehr leisten. Alle Xenobiotika, die direkt oder indirekt über GSH entgiftet werden, lösen Intoleranz-Symptome als Warnsignal aus. Ob Styrol-, Glykol-, PCB-Ausgasungen, Aflatoxine, Formaldehyde und Alkohole - auch diese werden zu Aldehyden metabolisiert - sind nicht mehr abbaubar. Diese Intoleranz-Symptome erklären auch die Todesfälle Chemikaliensensitiver bei geringsten Xenobiotikakonzentrationen. Die GSH-Reserven waren mit Sicherheit erschöpft.

In dieser Situation wirkt sich eine Kryptopyrrolurie gravierend aus. Hieraus resultierende Defizite an Pyridoxalphosphat sind ursächlich an einer geminderten Glutathionsynthese mitbeteiligt. Bei 12 Patienten mit Kryptopyrrolurie konnte das intrazelluläre Glutathion bestimmt werden. Alle wiesen erniedrigte Konzentrationen auf, selbst bei normalen Glutathion-S-Transferasen-Parametern. Daß bei diesen Personen hochgradige Intoleranzen gegen Form- und Azetaldehyde (Trinkalkohole) als frühe Warnsymptome auftreten, ist damit unvermeidlich. Pyridoxaldefizite hemmen Diaminoxidasen. Störungen im Abbau primärer Amine äußern sich dann häufig im Hirnstamm und als Nahrungsmittelintoleranzen. Letztere verleiten zu frustranen Allergiesuchen, erstere den Psychiater zu einer primären psychischen Diagnose. Störungen im limbischen System mit Beeinflussung mentaler,

psychischer, vegetativer Funktionen gehören zum Krankheitsbild, sind aber nur eine Komponente in der Multiorganerkrankung.

Die Chelatierung von Zink senkt wiederum Enzymaktivitäten, z. B. der Cu/Zn-SOD, aber auch der alkalischen Phosphatase. Diese wiederum ist für die hydrolytische Spaltung des Pyridoxalphosphates nötig, damit dieses Vitamin Membranen passieren kann. Hier spielen sich also komplex vernetzte Stoffwechselstörungen ab.

GSH-Transferasen und klinische Erkrankungen

Eine EU-Expertenkommission publizierte 1995 die Verteilung der GST α , μ , π und Theta (11)

Tabelle 5: Glutathiontransferasen-Verteilungen in unterschiedlichen Organen und Geweben

| Gewebe | α | μ | Pi | Theta |
|---|----------|-------|----|-------|
| Leber | + | + | | + |
| Lunge | + | + | + | |
| Niere | + | + | + | |
| Herz/Aorta | | + | + | |
| Mamma | | + | + | |
| Hirn | | + | + | |
| Milz, Lymphknoten, Thymus (Immunsystem) | | + | + | |
| Uterus | | + | + | |
| Muskel | | + | | |
| Pankreas | | + | | |
| Testes | | + | | |
| Gallenblase | | | + | |
| Linse | | | + | |
| Thrombocyten | | | + | |
| Prostata | | | + | |
| Retina | | | + | |

| | | | | |
|-----------|--|--|---|--|
| Haut | | | + | |
| Magen | | | + | |
| Dickdarm | | | + | |
| Synovia | | | + | |
| Harnblase | | | + | |

Die Tabelle verdeutlicht den differentiellen Xenobiotikametabolismus in den Organen und Geweben und die genetische Prädisposition zu Erkrankungen, falls Xenobiotika-

belastungen und/oder Ernährungsdefizite auftreten. Bei begonnenen Kontrolluntersuchungen konnten wir bei gesunden Senioren auch GST M1-Deletionen nachweisen. D. h., ein fehlendes GST-Gen hat noch keinen Krankheitswert, ein gesundes Altern ist auch damit möglich.

Anhand dieses Gen-Verteilungsmusters ist ersichtlich, daß gleiche Xenobiotikaexpositionen unterschiedliche Multiorganerkrankungen auslösen können. Leber, Lunge und Nieren mit höchsten Entgiftungskapazitäten werden mit Sicherheit bei Deletionen der μ - und Theta- bzw. bei enzymatisch schwacher Pi-GST Schäden unter chronischen chemischen Belastungen zeigen. Ihre Suszeptibilität ist erhöht.

Koronare Herzkrankheit, Hypertonie und Encephalopathie werden z. B. unter Trichloräthylen (TRI) bei Deletionen der GST M1 und schwacher Pi gemeinsam auftreten. Myopathien und Pankreatitis-Risiken sind bei M1-Deletionen erhöht. Wir fanden bisher bei 8 untersuchten Patienten mit überstandener Pankreatitis den Genotyp 0/0 der M1-GST. Ob Gallensteine, Alkohol oder sonstige Xenobiotika - allen gemeinsam ist eine Promotion des oxidativen Stresses mit Verarmung an Antioxidantien und Glutathion (12, 13, 14, 15, 16).

Die GST Pi ist die weit verbreitetste Transferase. Deren Deletion muß bei chronischen Xenobiotikabelastungen eine Multiorganerkrankung hervorrufen. Es können sein Gallenblasensteine und -koliken, Katarakt, erhöhte Thrombocytenaggregation, Erkrankungen der Prostata, Retina und der Haut, Immunschwächen, unspezifische Magen-, Darmerkrankungen ("Reizmagen und Reiz-Colon"), saltierende Gelenkschmerzen und Schwellungen (Synoviabeteiligung), Prostatitis, Harnblasenreizungen, -entzündungen und seitens des Uterus Myome und Endometriosen (20).

Gerade diese Symptomenvielfalt kennt jeder praktizierende Umweltmediziner bei den Berufsgruppen mit Lösemittel-, Biocid- und PCB-Belastungen. Das Holzschutz-

mittel-Syndrom ist typisch hierfür. Wir erwähnten schon, daß noch vorhandene GSH-S-Transferasen durch PCP supprimiert werden.

Zahlreiche Kfz-Mechaniker leiden heute an Magen-, Darmbeschwerden, Fibromyalgie-Syndrom, Infektanfälligkeit, aber auch an Hypertonie, koronarer Herzkrankheit und Encephalo-, Neuropathien. Gelenks- und Wirbelsäulenschmerzen besonders der Lendenwirbelsäulenregion sind Frühzeichen der Synovia- und Neuronen-Alteration. Die mechanistische oder entzündliche Deutung durch Orthopäden oder Rheumatologen führt zwangsläufig zu Fehl- oder Verlegenheitsdiagnosen wie Thorakal-, Lumbal-, Fibromyalgie-, Schulter-Arm-Syndrome. Ähnliches gilt für Berufsgruppen wie Maler, Fliesen-, Fußbodenleger, Dekorateur, Metallbearbeitung, Drucker, Schuhindustrie, Holzverarbeitung. Aber auch Lehrer mit Hodenkrebs, Mamma-Carcinom, Pankreatitis in PCB-belasteten Schulen, kommunale Angestellte in holzschutz- und lösemittelbelasteten Einrichtungen sind bei entsprechenden Gendelektionen gefährdet.

Bei Beachtung des naturwissenschaftlichen Hintergrundes entsprechend der WHO-Kriterien 155 im IPCS ist für den Kliniker ableitbar, wie vielgestaltig von Mensch zu Mensch eine chronische Mischintoxikation im Niedrig-Dosis-Bereich sein kann. Aber alle Symptome stellen eine Entität dar. Bei konsequenter Befolgung dieser Richtlinien fällt auf, daß Umweltmedizin nicht allein die akute oder chronische Intoxikation durch einen oder mehrere Schadstoffe umfaßt. Viele Erkrankungen, die heute noch singulär durch Fachspezialisten symptom-, organorientiert diagnostiziert, therapiert werden, sind Ausdruck von Detoxifikationsschwächen. Hier ist ein Umdenken in der Medizin, ein Hinterfragen nach dem "warum und wodurch" notwendig.

Chronische PCB-Belastungen bei Entgiftungsinsuffizienzen und evtl. noch zusätzlicher Kryptopyrrolurie hemmen die Neurotransmittersynthese im ZNS und blockieren deren Rezeptoren. Der Pyridoxalphosphatmangel stört den Metabolismus primärer Amine und die Glutathionsynthese. Folgen können massive Störungen im limbischen System und der neuroendokrinen Hypophysenregulation sein. Das limbische System ist für mentale, psychische und vegetative Regulationen verantwortlich! Gerade Kinder und Jugendliche sind hierin hochgradig gefährdet. Es ist höchste Zeit, limbische Störungen als einen Mosaikstein im gesamten Krankheitsbild chemikaliengeschädigter und -susceptibler Personen einzuordnen. Solche Diagnosen wie "Inversionsneurosen", "Ökohysterie", "narzistische Fehlentwicklung" usw. entbehren jeder wissenschaftlichen Grundlage.

Nichtbeachtung wissenschaftlicher Grundlagen der Chemikaliensusceptibilität (siehe Tabelle 5) verleitet eine "Schule der Umweltmedizin" in Deutschland, aber auch zahlreiche Gutachter dazu, das komplexe Krankheitsgeschehen einer Chemikaliensensitivität, -schädigung in schicksalshafte Einzeldiagnosen zu zergliedern, wie "Arthralgien", "Reizdarm", "Herzrhythmusstörungen", "Gastritis", "LWS-Syndrom" usw. - "kein Anhalt für Chemikalienempfindlichkeit". Es ist dringend zu raten, die Kenntnisse der internationalen Grundlagenforschung zu nutzen und anzuwenden. Sie ist Basis der Wissenschaft.

Es bleibt festzustellen - die Mehrheit der Deutschen gehört zu den schwachen Entgiftern gegenüber neuzeitlichen Xenobiotikabelastungen im häuslichen Bereich oder beruflichen Umfeld. Es wird höchste Zeit, daß sich Arbeitsmedizin und praktizierende Medizin die WHO-Empfehlungen von 1993 zu eigen machen und bei "schicksalshafte Krankheiten" den Gründen nachgehen. Bei Personen mit Gendelektionen der GST gelten Richt-, Grenzwerte von Schadstoffen am Arbeitsplatz oder Wohnbereich nicht. Erst recht sind diese auch bei Mischexpositionen ungültig. Bekannte Literaturdaten über biologische Halbwertszeiten einzelner Xenobiotika müssen ebenfalls korrigiert werden, da sie den Enzym polymorphismus, insbesondere den von Zweifach- oder Dreifach-Gendelektionen nicht berücksichtigten.

Gen-Analysen - eine conditio sine qua non?

Die Erfordernis von Genanalysen wird kontrovers diskutiert. Genanalysen sollten u. E. bei Personen erfolgen, bei denen Erkrankungen, Beschwerden unklarer Ursache auftreten. Wir halten sie als Begründung gegenüber MDK, Krankenkassen für Diagnostik- und Therapiemaßnahmen für unabdinglich. In Begutachtungsfragen erleichtern sie Fragestellungen zur haftungsbegründenden und -ausfüllenden Kausalität. Sie erklären auch Zusammenhänge unter dem Aspekt richtungsweisender Erkrankungen, d. h., Folgeerkrankungen, die sich nach Jahren bis Jahrzehnten einstellen können. Dies gilt besonders für berufsbedingte Erkrankungen. Gerade die Arbeitsmedizin wird die Susceptibilitätsparameter des IPCS-Programms realisieren müssen. Xenobiotika-induzierte Erkrankungen können klinisch breitgefächerte Bilder ergeben. Koronare Herzkrankheit, Magen-, Darmerkrankungen und Gelenkschmerzen können eine Entität darstellen.

Auch die praktizierende Medizin muß sich diesen neuen Anforderungen stellen. Ob Fibromyalgie-, Kopfschmerz-, Wirbelsäulen-, Schulter-, Arm-Syndrome oder soge-

nannte Volkskrankheiten entwickeln sich mit hoher Wahrscheinlichkeit auf dieser Basis. Bei Kindern und Jugendlichen empfehlen sich Genanalysen, wenn in dieser Lebensperiode chronische und chronisch rezidivierende Erkrankungen auftreten. Kinder mit Neurodermitis weisen zu 50 % Deletionen der GST M1 auf (17). Ob weitere Gene fehlen, bleibt zu klären. In keinem Fall fanden sich unter diesen Kindern "gute" Entgifter mit den Allelkonstellationen A/B der GST M1. Diese Resultate decken sich mit unseren.

In einer Industriegesellschaft, in der wir nicht zum Nullrisiko leben können, ermöglichen derartige Befunde die bewußte Risikominimierung heranwachsender und gefährdeter Menschen. Ernährungsweise, zukünftige Wohnverhältnisse, Berufswahl u. a. Lebensbereiche ließen sich durch Eigeninitiativen beeinflussen. Für einen Bauarbeiter gilt die Höhentauglichkeit als Voraussetzung der Berufsausübung. Sollte dies nicht analog für Berufsgruppen, z. B. mit chronischen Lösemittelbelastungen, denkbar sein? Tragische Schicksale ließen sich so zum Wohle des Einzelnen und seines sozialen Umfeldes vermeiden. Gerade die letzten Daten von W. Maschewsky belegen eindeutig das höhere Risiko bestimmter Berufsgruppen für MCS-Erkrankungen (27).

Zusammenfassung:

Bei 365 Patienten mit überwiegend umweltmedizinisch bedingten Erkrankungen wurden Parameter der individuellen Suszeptibilität analysiert. Es wurden Defizite an reduziertem Gesamt-Glutathion (GSH) und bei besonders chemikalienempfindlichen Personen an intrazellulärem GSH mit hohen Kryptopyrrolwerten nachgewiesen. Konzentrationsdifferenzen der Cu/Zn-Superoxiddismutase und Glutathion-Peroxidase können Ausdruck kompensatorischer Hochregulationen oder auch bei erniedrigten Werten von echten Defiziten bzw. Minderbedarf sein.

Gendeletionen fanden sich überdurchschnittlich häufig bei den GST-Transferasen M1 und weniger deutlich bei den GST T1. Konzentrationsmessungen ergaben auch überzufällig erniedrigte GST-Pi- und α -Konzentrationen. Trotz fehlender Kontrollgruppe scheint damit eine negative Selektion von Detoxifikationsinsuffizienten Personen vorzuliegen. Dafür spricht, daß von 138 GST-M1-Bestimmungen nur eine Patientin die Allelkonstellation A/B aufwies. Bei knapp 10 % der Untersuchten fanden sich zweifache Deletionen der GST-M1- und -T1.

Anhand des Verteilungsmusters der GST auf Organe/Organsysteme erklärten sich unterschiedliche klinische Krankungsbilder von chemikaliensensitiven Personen.

Schlüsselwörter:

Glutathion-Transferasen

Xenobiotika

Genetischer Polymorphismus

Susceptibilität

Doz. Dr. sc. med. Bodo Kuklinski

Facharzt für Innere Medizin/Umweltmedizin

MR Prof. Dr. med. habil. Holm Bleyer

Facharzt für Pharmakologie und Toxikologie

Diagnostik- und Therapiezentrum für umweltmedizinische Erkrankungen

D-18055 Rostock, Wielandstr. 7

KFS – Privatinstitut für präventive und regenerative Medizin

A-1070 Wien, Museumstrasse 3b

Tel. +43 1 944 31 76 e-mail: dr.kuklinski@kfs-medizin.at

Literatur:

1. WHO: International Program on Chemical Safety (IPCS): Environmental Health Criteria 155, Biomarkers and risk assessment, Concept and Principles. Chapter 8: Biomarkers of susceptibility. Geneva (1993) 59 – 63
2. Seidegard, J., W. R. Vorachek, R. W. Pero et al.: Hereditary differences in the expression of glutathione-S-transferase active on transstilbene oxide are due to a gene deletion. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85 (1988) 7293 - 7297
3. Bolt, H. M., E. Hallier, T. Langhof et al.: Polymorphism of glutathione conjugation of methylbromide, methylene oxide and dichlormethane in human blood: influence of the induction of sister chromatid exchange (SCE) in lymphocytes, Arch. Toxikol. 67 (1993) 173 – 178
4. Hayes, J. D.: The glutathione-S-transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 30 (1995) 445 – 600
5. Moorthy, B., K. Rande rath: Pentachlorphenol enhances 9-hydroxybenzo (a) pyrene - induced hepatic DNA adduct formation in vivo and inhibits microsomal. epoxide hydrolase and glutathione-S-transferase activities in vitro: likely inhibition of epoxide detoxification by pentachlorphenol. Arch. Toxicol. 70 (1996) 696 - 703
6. Shen, H., K. Tamai, K. Satoh et al.: Modulation of class Pi glutathione transferase activity by sulfhydryl group modification. Arch. Biochem. Biophys. 286 (1991) 179 - 182
7. Flohè, L., R. Brigelius-Flohè, C. Saliou et al.: Redox regulation of NF κ B activation. Free Radical Biol. Med. 22 (1997) 1095 - 1126
8. Klöne, A., U. Weidner, R. Hußnätter et al.: Decreased expression of the glutathione-S-transferases alpha and pi genes in human renal all carcinoma. Carcinogenesis 11 (1990) 2179 - 2183
9. Nakachi, K., K. Imai, S. Hayashi et al.: Polymorphisms of the CYP1A1 and gluta-

- thione-S-transferase genes associated with susceptibility to lung cancer in relation to cigarette dose in a Japanese population. *Cancer Res.* 53 (1993) 2994 - 2999
10. Goto, I., S. Yoneda, M. Yamamoto et al.: Prognostic significance of germ line polymorphisms of the CYP1A1 and glutathione-S-transferase genes in patients with non small cell lung cancer. *Cancer Res.* 56 (1996) 3725 - 3730
 11. Mannervik, B., M. Widersten: Human glutathione transferases: classification, tissue distribution and functional properties. In: Pacifi, G.M., G.N. Fracchia (eds.): *Advances in drug metabolism in man.* European Commission, Luxemburg (1995) 407-459
 12. Braganza, J. M.: *The pathogenesis of pancreatitis.* Manchester University Press (1991)
 13. De Waele, B., T. Vierendeels, G. Willems: Vitaminstatus in patients with acute pancreatitis. *Clin. Nutr.* 11 (1992) 83 - 86
 14. Van Gossum, A., P. Closset, E. Noel et al.: Deficiency in antioxidant factors in patients with alcohol-related pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 41 (1996) 1225 - 1231
 15. Singh, S., G. Shackleton, E. Ah-Sing et al.: Antioxidant defenses in the bile duct-ligated rat. *Gastroenterol.* 103 (1992) 1625 - 1629
 16. Kuklinski, B., I. Schweder: Acute pancreatitis, a free radical disease: reducing the lethality with sodium selenite and other antioxidants, *J. Nutr. Environm. Med.* 6 (1996) 393 - 394
 17. Persönliche Mitteilung, Chefarzt Dr. Haim, Klinik Neuharlingersiel
 18. Müller, K. E., S. Labouvie, M. Finger: Szintigrafie der dopaminergen D2-Rezeptoren bei Belastung durch Xenobiotika. *Arzt Umwelt* 1 (1997) 28 - 31
 19. Ketterer, D., D. J. Meyer: Glutathione transferases: a possible role in the detoxication and repair of DNA and lipid hydroperoxides. *Mutat. Res.* 214 (1989) 33 - 40

20. Baranov, V. S., T. Ivaschenko, B. Bakay et al.: Proportion of the GST M1 0/0 genotypes in some Slavic populations and its correlation with cystic fibrosis and some multifactorial diseases. *Hum. Genet.* 97 (1996) 516 - 520
21. Paroni, R.: HPLC with O-Phthalaldehyde precolumn derivatization to measure total, oxidized and protein bound glutathione in blood. *Clin. Chem.* 41/3 (1995) 448 - 454
22. Andersen, H. R., J. B. Nielsen, F. Nielsen et al.: Antioxidant enzyme activities in human erythrocytes. *Clin. Chem.* 43/4 (1997) 562 - 568
23. Guemori, L., Y- Artur, B. Heberten et al.: Biological variability of superoxid dismutase, glutathione peroxidase and catalase in blood. *Clin. Chem.* 37/11 (1991) 1932 - 1937
24. Campbel, J. A. H. et al.: Immunohistologic localisation of alpha, mu and pi class glutathione-s-transferases in human tissues. *Cancer* 67 (1991) 1608 - 1613
25. Waschütza, S., T. Meyn, K. D. Runow et al.: Erbliche Faktoren im Entgiftungsprozeß von Xenobiotika beeinflussen die Entwicklung umweltbedingter Erkrankungen. *Z. Umweltmed.* 2 (1998) 98 - 103
26. Schier, A. et al.: Mauve factor reidentified as 2,4-Dimethyl-3-ethylpyrrole and its sedative effect of the CNS. *Nature* 228 (1970) 1318 - 1322
27. Maschewsky, W.: MCS und Arbeitsumwelt. *Z. Umweltmed.* 5 (1998) 279 - 285